*2014 年 9 月 1 日（第 2 版）
2014 年 4 月 25 日（第 1 版）

医療機器承認番号：22500BZX00401000

機械器具（7）内臓機能代用器
高度管理医療機器　持続緩徐式血液濾過器　70534000

セプザイリス

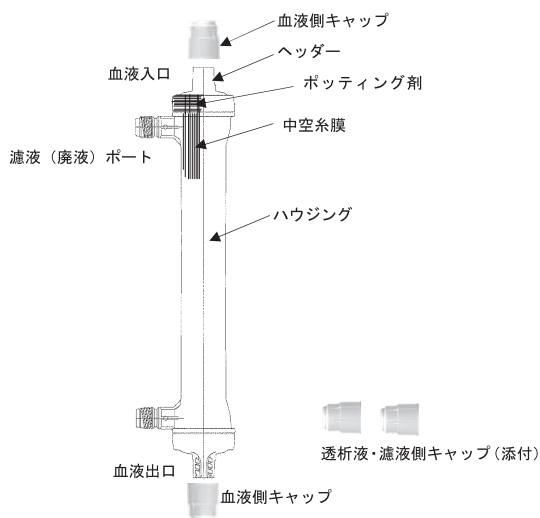
再使用禁止

【警告】
1. 適用対象（患者）
アレルギーや過敏症の既往歴のある患者については、使用中に十分な観察を行うこと。［血圧低下等の重篤なショック症状が現れることがある。］

【禁忌・禁止】
1. 使用方法
再使用禁止
［本品は滅菌済みの製品であり、単回使用の医療機器である。］

【形状・構造及び原理等】

1. 組成及び構造

［部材］	［材質］
・中空糸膜	アクリロニトリル・メタリルスルホン酸ナトリウム共重合体 （表面処理剤　ポリエチレンイミン）
・ハウジング	ポリカーボネート
・ヘッダー	ポリカーボネート
・ポッティング剤	ポリウレタン

外観図

2. 原理
血液をフィルタの中空糸膜内側に通し、膜間圧力差により中空糸膜外側へ流して、持続的に水分及び血液中の物質を緩徐的に除去する。

【使用目的、効能又は効果】
下記の適応患者に対して、数時間ないし数日間にわたり持続的に血液濾過を行うことにより、血液中の尿毒物質、その他の有害物質の除去、及び血液中の水分、電解質を緩徐に除去・調整、さらにサイトカインを吸着除去し、病態の改善をはかることを目的とする。

（1）重症敗血症及び敗血症性ショックの患者
（2）敗血症、多臓器不全、急性肝不全、急性呼吸不全、急性循環不全、急性膵炎、熱傷、外傷、術後等の疾患又は病態を伴う急性腎不全の患者、あるいはこれらの病態に伴い循環動態が不安定になった慢性腎不全の患者

【品目仕様等】

タイプ	sepXiris		
	60	100	150
有効膜面積（m^2）	0.6	1.0	1.5
中空糸　内径／膜厚（μm）	240/50		
血液側容量（mL）	44	69	105
最高使用圧（mmHg/kPa）			
TMP（膜間圧力差）	450/60		
フィルタ入口圧	500/66.6		
滅菌方法	エチレンオキサイドガス滅菌		
限外濾過性能 1)（mL/min）	最大 39	最大 45	最大 52
クリアランス 2)（mL/min）			
尿素	17	17	17
ビタミン B_{12}	15	16	17
イヌリン	13	15	16
ふるい係数 3)			
尿素	1		
ビタミン B_{12}	1		
イヌリン	0.96		
ミオグロビン	0.58		
アルブミン	<0.01		
サイトカイン(IL-6) 吸着能 4)（%）	50	71	73

1)牛血（Ht 32%、TP 60g/L）、温度37℃、血流量100mL/min
2)水系　試験液流量100(sepXiris60)、150(sepXiris100)、200(sepXiris150)mL/min、透析液流量17mL/min、濾過流量0mL/min
3)牛血漿（TP 60g/L）、温度37℃、血漿流量100mL/min、濾過流量20mL/min
4)循環開始120分後のIL-6吸着除去率
初期濃度1,000pg/mL（理論値）、人血漿（TP 60g/L）、温度37℃、血漿流量150mL/min、濾過流量0mL/min

【操作方法又は使用方法等】

1. 用法
(1)本品は、除水制御、気泡検知、漏血検知機能を兼ね備えた血液浄化装置（持続緩徐式血液濾過用装置等、以下「装置」という）及び血液回路（持続緩徐式血液濾過用血液回路等、以下「回路」という）と併用する。使用の際は、本品の添付文書とともに使用する装置及び回路の添付文書/取扱説明書に従うこと。
(2)本品は、通常抗凝固薬の投与下で使用する。
(3)中空糸膜の外側に透析液等を流して使用することもできる。
(4)本品の使用は一回限りで、再使用できない。

2. 操作方法
本品は持続緩徐式濾過（CHF）、透析液を中空糸膜の外側に灌流し持続緩徐式透析/持続緩徐式濾過透析（CHD/CHDF）も施行できる。装置の添付文書等もあわせて参照し、適切な方法で施行すること。

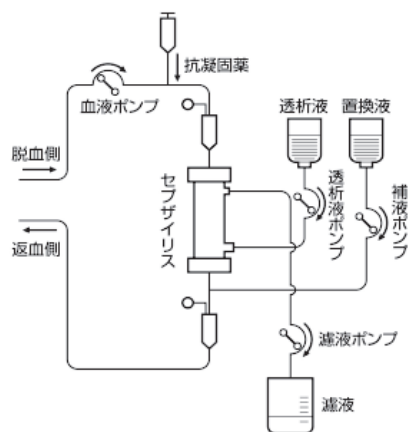



図　一般的な CHDF の回路構成例

使用に際して、以下のものを予め準備する。

- 本品（セプザイリス）‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 1本
- 装置（市販のもの）‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 1台
- 回路（市販のもの）‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 1セット
- 生理食塩液等の電解質輸液
  - 洗浄/プライミング用 ‥‥‥‥‥‥‥‥ 2,000mL
  - 返血用 ‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 500mL
- 抗凝固薬 ‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 必要量
- 血液濾過用置換液（補充液）‥‥‥‥‥‥‥‥ 必要量
- その他（鉗子、注射筒、滅菌済み手袋等）‥‥ 必要量

(1)セットアップ

1)本品を包装から取り出し、添付の透析液･濾液側キャップを取り付ける。

2)血液入口側が下部になるように、ホルダーに垂直にセットする。

3)血液側キャップを外し本品に動脈側回路（動脈ライン）と静脈側回路（静脈ライン）を接続した後、各ラインをクランプする。

(2)血液側及び透析液側の洗浄/プライミング
[装置の手順があれば、それに従うこと]

1)抗凝固薬(未分画ヘパリン5,000IU/L)を添加した生理食塩液等の電解質輸液をプライミング液として準備し、動脈ラインに接続する。

2)静脈ラインを滅菌された回収バッグに接続する。バッグの代わりに回収ボトル/容器を使用する場合は、静脈ラインが汚染されないように気をつけてセットすること。

3)動脈ラインを血液ポンプにセットする。各クランプを外し、血液ポンプを作動させる（流速は 150 mL/min 以下にセット）。1,500mL のプライミング液で本品の血液側を洗浄/プライミングする。血液側に気泡が残らないよう穏やかに本品を叩くこと。

［注意］
洗浄/プライミング操作を開始したら、本品に空気が入らないように、動脈エアトラップチャンバの水位を高位に保つ。
本品からのエア抜きに十分注意を払うこと。

4)血液ポンプを一旦停止する。

5)（CHDF、CHD施行の場合）本品の上下を反転させ、血液入口側が上部になるようにする。

6)（CHDF、CHD施行の場合）透析液･濾液側キャップを外し、透析液ライン、廃液ラインをそれぞれ接続する。廃液ラインの一方は、廃液容器にセットする。

（CHF施行の場合）透析液・濾液側キャップを外し、廃液ラインを接続する。廃液ラインの一方は、廃液容器にセットする。
透析液ラインの接続は必要がないため、代わりに透析液・廃液側キャップをもう一端のポートに接続する。

［注意］
ポートにキャップを接続する際は慎重にねじ込むこと。

7)（CHDF、CHD施行の場合）透析液ラインに生理食塩液等のバッグを接続し、透析液ラインを透析液ポンプに接続し、本品の中空糸外側、廃液ラインを満たした後、透析液ラインをクランプする。

8)（CHDF、CHD、CHF施行の場合）血液ポンプを作動させる（流速は150mL/min以下にセット）。静脈ラインをクランプすることにより、限外濾過を発生させる。鉗子等を用いて透析液ラインの開閉を繰り返してエアを取り除くこと。

9)プライミング終了前に、静脈エアトラップチャンバ水位を無菌的に調整する。

10)残っているプライミング液を流し終えたら、血液ポンプを停止し、静脈ライン、動脈ラインをクランプする。

11)（CHDF、CHF施行の場合）回路の置換液ラインを置換液バッグに接続し、プライミングする。

12)全てのラインを装置に接続した後、各ラインのクランプを確認する。

(3)患者への接続、治療開始

1)患者の脱血側バスキュラーアクセスポートと、回路の動脈ラインを接続する。

2)回路のクランプを外し、処方された設定に従い、血液ポンプをゆっくりと作動させる。回路内に残っているプライミング液の廃液操作を行う。

3)血液が静脈ラインの先端まで届いたら、一度血液ポンプを停止する。

4)本品及び回路に空気が残っていないことを確認する。

5)回路の静脈ラインと、患者の返血側バスキュラーアクセスポートを接続する。

6)血液ポンプを再びゆっくりと作動させ、抗凝固薬の注入を開始する。

7)しばらくは低流量で血液ポンプを運転させ、本品からの漏血や患者の状態に異常がないか確認する。

8)循環が安定した後、処方された設定に従い、血流量を徐々に上げる。
［定常状態では、50～200mL/min程度の血流量で体外循環を行う。］

9)その他ポンプの速度を設定し、濾過透析を行う。

(4)終了方法（返血操作）

1)滅菌済み生理食塩液500mLの入ったバッグを準備する。

2)すべてのポンプを停止する。

3)患者から動脈ラインを外し、直ちに生理食塩液バッグに接続する。

4)血液ポンプの速度を低流量で作動させる。返血操作中は患者のそばにいて安全を確認すること。

5)返血が終了したら、血液ポンプを停止し、静脈及び動脈ラインをクランプし、本品は回路とともに患者から外し廃棄する。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

(1)体外循環血液量に関しては特別の注意を払うことが望まれる。
sepXiris 60の使用は、体重が11kg以上、sepXiris 100及びsepXiris 150は体重が30kg以上の患者に使用すること。

(2)次の患者については、特別な注意を払うこと。観察を十分に行い、異常が認められた場合は、速やかに治療を中止して適切な医療処置を行うこと。
・アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤を使用している患者。
・これまでに持続緩徐式血液濾過法で血圧低下を経験した患者。
・炎症反応、アレルギー反応、過敏症反応、あるいは感染症等により免疫機能が亢進している患者。

2. 重要な基本的注意

(1)本品は、対象患者の状態に精通した医師のもとで使用し、膜面積の選択、治療条件の選択は、担当医師の責任下で行うこと。

(2)本品は適用以外の目的で使用しないこと。

(3)本品を使用する前に本添付文書、併用する装置及び回路等の添付文書／取扱説明書も参照すること。

(4)本品は乾燥した0℃～30℃の場所に保管すること。

(5)溶剤や化学薬品が本品に触れると損傷する恐れがあるのでこれらを使用しないこと。特に、以下のものについては本品との接触を避けること。
a) ハロゲン化溶剤(芳香族系及び脂肪族系）
b) ケトン化合物溶剤

(6)本品はプラスチック製品である。運搬･操作時には、過大な振動や衝撃を避けること。破損の恐れがあるので鉗子等の金属物で叩かないこと。

(7)汚染を防ぐため、本品の包装と血液側キャップを取ったら直ちに使用すること。

(8)包装が破れている場合、血液側キャップが無いあるいは緩い場合には使用しないこと。

(9)本品は使い捨て医療機器であり、使用は1回限りである。使用後は血液による汚染を避け、法規に従い廃棄処分とし、再使用はしないこと。[本品の再使用は製品への深刻なダメージを生じ、患者に傷害や死亡を引き起こす可能性がある。]

(10)本品は使用前に、必ず洗浄・プライミングを行うこと。

(11)本品の血液及び濾液（廃液）側接続部の形状は、JIS T 3250に従ってデザインされているので適合する回路コネクタを用いること。[血液

側はルアーロック式である。]

(12)血液や体液に触れるラインの操作や接続時は無菌的に行うこと。

(13)使用する透析液や置換液(補充液)は適切な処方の市販品を用いること。

(14)プライミング開始後、フィルタの血液側に気泡が入らないようにすること。もし多量の気泡が混入した場合、フィルタを交換すること。

(15)プライミング時及び治療中は、回路との接続部からのリークに注意すること。[リークによって、血液ロスや空気塞栓症が起こる可能性がある。]

(16)プライミング終了後、全ての接続が確実で、チューブの閉塞やリーク(漏れ)のないことを十分に調べること。

(17)プライミング終了後、治療をすぐに開始しない場合、患者と接続する前に最低500mLのプライミング液で洗浄すること。この場合には、新しいプライミング液バッグを使用すること。

(18)プライミングが終了した時点で、回路内にはヘパリン添加生理食塩液が充填されている。医師は患者の出血リスクを考慮したうえ、ヘパリン無添加生理食塩液による追加プライミング(500mL)が必要か検討すること。

(19)使用する機器の全ての設定及び治療に必要な透析液/置換液の準備が完了するまで、治療を開始しないこと。

(20)治療中は、患者の状態、治療パラメータを常に監視すること。異常があれば、直ちに必要な処置を講じたり、治療を中止すること。

(21)使用条件(血流量、濾過流量、治療時間の延長やその他の要因)によって、血液流路内での凝固の可能性が高くなることがある。血液の凝固に関連して起こりうる医療上のリスクに十分注意を払うこと。[最小血流量:sepXiris 60 50mL/min、sepXiris 100 75mL/min、sepXiris 150 100mL/min]

(22)使用直前や使用中に薬剤(抗凝固薬を含む)を投与する必要がある場合は、医師の指示に従って投与方法及び投与量を決定すること。薬剤が本品の使用によって除去されたり、その効果が変化することがある。特に抗凝固薬の投与量を変更した時や抗凝固薬のシリンジを交換した時には、患者の血液凝固パラメータを注意深くモニターすること。

(23)使用中は回路内圧を監視し、必要に応じて本品を交換すること。[十分なフィルタ性能を保証するため、本品は24時間ごとに交換することを推奨する。]

(24)最高膜間圧力差60kPa(450mmHg)及びフィルタ入口圧66.6kPa(500mmHg)以下で使用すること。

(25)回路内の血液を患者に戻す前に、血液凝固(クロッティング)の兆候の有無を常に確認すること。クロッティングを認めた場合は、患者に返血しないこと。

(26)返血操作の際は、必ず生理食塩液等を使用し、エア置換による返血は行わないこと。[体内に気泡が混入し、患者が死亡又は生命に関わる重篤な症状が現れる恐れがある。]

(27)治療中の患者の体温低下に注意すること。大量の置換液量/透析液量を設定する時は特に注意を払わなければならない。体温低下を防ぐため、必要により患者を暖めること。

【相互作用】

海外においてAN69膜を用いた血液透析でACE阻害剤を服用中の患者が、透析中にアナフィラキシー様症状を発現した報告がある(医薬品副作用情報No.115、1992年7月、厚生省薬務局)。
[本品の膜素材はAN69ST膜と呼称されるもので、AN69膜を表面処理剤ポリエチレンイミンで改質したものである。]

【不具合・有害事象】

＜不具合＞

(1)フィルタ膜からの血液リーク
フィルタ膜から濾液／透析液への血液リークの場合は、施行を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2)外部への血液リーク
フィルタ外部への血液リークは、一般的なモニタリングシステムではすぐに発見できず、その結果重大な血液ロスが起こる可能性がある。血液リークのリスクを最小限にするため、治療中はフィルタ及び回路のすべての接続部を確認すること。もし外部への血液リークを発見した場合、すぐに血液ポンプを止め、確実に接続しなおす、あるいは本品・回路を交換する等の作業を行う。必要に応じ患者に適切な処置を行うこと。

(3)フィルタ内の空気
患者への空気混入のリスクを回避するために、現行規則に準拠する気泡検知器を備えた装置を使用すること。本品の血液側に大量の空気が混入した場合は、本品を交換すること。[動脈側バスキュラーアクセスの偶発的な外れ若しくは、動脈ライン内の重大な陰圧の発生は、本品と静脈ライン内への空気混入の原因となる。]

(4)その他の不具合
・使用の認められていない溶剤・化学物質との接触による製品の損傷
・製品の異常(滅菌包装破損、血液側キャップの外れ、製品本体の破損など) [使用しないこと]
・液漏れ、空気漏れ、空気混入 [空気塞栓症を起こす恐れがある]
・フィルタ内の血液凝固 [血液ロスを起こす恐れがある]
・回路との接続離脱

＜有害事象＞

本品及び回路が一体となったセット(プリズマフレックスST)を用いた治験において以下の有害事象が報告された。

	発現頻度		
	20%以上	3～20%	3%未満
全身系	—	体温低下、悪寒、発熱	—
消化器系	T-BIL 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、ALT 上昇、AST 上昇	腹部膨満、ALP 低下、GGT 上昇、嘔吐、下痢、消化管機能低下	胃内部出血、イレウス増悪、嘔気、下腹部痛、口腔内・口唇乾燥、口腔内出血、腸間膜動脈血栓症増悪
代謝及び栄養系	尿酸低下、Alb 低下、CRP 上昇、CK 低下、P 低下、TP 低下、血糖値上昇	Cl 上昇、Cre 低下、K 低下、Na 低下、UN 低下、血糖値低下、CK 上昇、乳酸上昇、Cl 低下、UN 上昇、総 Ca 低下、Cre 上昇、K 上昇、Na 上昇、P 上昇、浮腫	総 Ca 上昇
血液凝固系	—	フィブリノゲン上昇、D-ダイマー上昇、FDP 上昇、PT-INR 上昇	APTT 延長、フィブリノゲン低下
血液及びリンパ系	血小板数低下、Ht 低下、Hb 低下、赤血球数低下	白血球数上昇	白血球数低下、溶血
呼吸器系	—	$PaCO_2$ 上昇、PaO_2 上昇、PaO_2 低下、急性呼吸窮迫症候群増悪、呼吸抑制	咽頭痛、喀痰排出困難、嗄声、鼻出血、頻呼吸
腎	—	尿量低下	乏尿
神経系	—	せん妄	線維束性収縮、不穏
心臓血管系	血圧低下	血圧上昇、心房細動、頻脈、心室性期外収縮、心房細動増悪、不整脈、末梢循環不全、無脈性電気活動	血腫、四肢末梢冷感、手指冷感、上肢末梢循環不全、心室細動、心拍数低下、心房性期外収縮、洞停止、非持続性心室性頻拍、発作性心房細動
皮膚及び付属器	—	褥瘡、発赤、創し開、皮膚潰瘍、薬疹	口周囲びらん、頚部腫脹、刺入部膿瘍、褥瘡部痛、接触性皮膚炎、そう痒、

			ドレーン挿入部発赤、皮膚掻破、皮膚剥離
その他	―	BE 上昇、HCO_3^-上昇、pH 低下、BE 低下、HCO_3^-低下、pH 上昇、SaO_2低下、SaO_2上昇、アミラーゼ上昇、結膜炎、術後疼痛、創傷出血、ドレーン挿入部出血	足首圧迫、アナフィラキシー様症状、カテーテル挿入部痛、苦痛様表情、術後出血、ストーマ出血、点滴回路内逆流、ドレーン刺入部漏出

上記以外に下記の有害事象が発生する可能性があるが、これらに限定されるものではない。
・死亡
・過敏症反応
・その他の有害事象
頭痛、頭重、貧血、気分不良、顔色不良、ほてり、胸痛、腹痛、激しい咳込み、呼吸困難、眼瞼浮腫、心悸亢進、めまい、灼熱感、異常発汗、知覚異常・嗅覚異常、筋痙攣、振戦、耳鳴り、涙腺への異常な刺激、鼻閉、蕁麻疹、腰痛、低蛋白血症、低アルブミン血症、出血、治療薬剤の除去

〈高齢者への適用〉
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に経過観察しながら慎重に適用すること。

〈妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用〉
妊娠中の使用に関する安全性は確立していないので、妊婦及び妊娠の可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。
小児に対する施行実績はあるが、使用経験は少なく安全性は確認されていない。

【臨床成績】
重症敗血症または敗血症性ショック患者 34 例を対象に、本品及び回路が一体となったセット（プリズマフレックス ST）を用いた外部対照・単一治療群試験を国内 6 施設で行い、有効性及び安全性の評価を行った。有効性の主要評価項目は治験機器使用開始 28 日後の生存率である。副次的評価項目として、開始時と 72 時間目の血中乳酸値と IL-6 血中濃度の推移を評価した。安全性は有害事象、アルブミンのふるい係数と概括安全度を評価した。
プリズマフレックス ST は原則 24 時間毎に交換とし、最大 7 日間使用した。治療モードは原則 CHDF とし、主な施行条件は血液流量 60～150mL/min、透析液流量 500mL/hr、濾過流量 600mL/hr であった。
また、重症敗血症または敗血症性ショックの患者 34 名のうち、RIFLE（Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End stage of kidney disease）分類で R 以上の急性腎不全を合併する 31 例について、使用開始 6 時間目の血中 UN、Cre の推移と累積濾過液量を評価した。

●有効性
平均 APACHE（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation）Ⅱスコアは 32.7、予測生存率は 20.3%と算出された。プリズマフレックス ST を用いた 28 日生存率は 73.5%であった。また、Surviving Sepsis Campaign guidelines に則った既存の治療成績と比較して同等以上であった。
副次的評価項目である、開始時と 72 時間目の血中乳酸値と IL-6 血中乳酸値の推移を下表に示す。

	直前	72 時間	p 値※
血中乳酸値 (mg/dL)	61.1±48.0	16.6±8.48	＜0.001
IL-6 血中濃度 (pg/mL)	44,800±77,700	550±1,120	＜0.001

※ Wilcoxon の符号付き順位検定

また、急性腎不全を合併した 31 例の血中 UN、Cre および 6 時間目までの累積濾過液量の評価を下記に示す。

	血中 UN		血中 Cre		6 時間までの累積濾過液量	
	症例数（例）	割合（%）	症例数（例）	割合（%）	症例数（例）	割合（%）
著効	10	32.3	17	54.8	2	6.5
有効	19	61.3	13	41.9	28	90.3
やや有効	1	3.2	0	0	0	0
無効	1	3.2	1	3.2	1	3.2

●安全性
アルブミンのふるい係数の評価結果を下表に示す。

	症例数(例)	割合(%)
問題がない	34	100
問題がある	0	0

治験中に認められた有害事象の概要を下表に示す。臨床検査値異常は、治験機器使用開始前と離脱時で異常方向に変動した全ての項目を有害事象とした。

安全性評価対象症例数	34 例
有害事象発現症例数（%）	34 例（100）
有害事象発現件数	506 件

（有害事象の各項目及び頻度は、【不具合・有害事象】の欄を参照）

また、概括安全度について下表に示す。

	症例数(例)	割合(%)
問題なし	31	91.2
ほとんど問題なし	3	8.8
やや問題あり	0	0
問題あり	0	0

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】
1. 貯蔵・保管方法
水濡れに注意し、直射日光、高温多湿及び凍結を避けて 0℃～30℃で保管すること。
2. 使用期限
製造日から2年以内に使用すること（製品ラベルに記載、自己認証による）。

【包装】
1本／箱

＊**【文献請求先】**
バクスター株式会社
〒104-6009 東京都中央区晴海一丁目 8 番 10 号
電話番号 03（6204）3700

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】
＊ 製造販売元（輸入元）
バクスター株式会社
〒104-6009 東京都中央区晴海一丁目 8 番 10 号
電話番号 03（6204）3700

製造業者
ガンブロインダストリー（フランス）
Gambro Industries (France)